

## 熊本大学学術リポジトリ

### Kumamoto University Repository System

Title	細網内皮系統（網内系）の基本理念
Author(s)	高橋， 潔
Citation	マクロファージの起源、発生と分化：メチニコフの食細胞、アショッフ・清野の細網内皮系とファン・ファースの単核性食細胞系の諸学説を踏まえて：28-37
Issue date	2008
Type	Book
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2298/10433">http://hdl.handle.net/2298/10433</a>
Right	

が生体染色上原則として色素を摂取することはない”という事実は当時の研究者によっても確認された<sup>105~107)</sup>。しかし、その後単球でも色素の摂取が報告され、Aschoff (1924)も色素摂取性単球を記述し、次項で述べる清野(1913)<sup>98)</sup>の組織球との関連や血液単球と血液組織球の異同を巡っての問題に議論が推移した<sup>106~110)</sup>。

単球系細胞の系列の確立は 20 世紀に入って勃興した血球発生論の発展と推移を待たねばならなかった。すなわち、Schwarz (1901)は骨髄で各種の血液細胞が同種類の細胞から細胞分裂によって発生し、それぞれの血液細胞は固有の前駆細胞を有する主張した(血球発生多元論 pluralism)<sup>111)</sup>。Naegeli (1900)は赤色骨髄の研究で骨髄芽球を発見し、顆粒球をリンパ球から分離した(白血球二元論 dualism)<sup>112)</sup>。その後、Rescherd & Schilling (1913)は単球白血病を提唱し、骨髄性白血病とリンパ性白血病とは異なった独立疾患と主張した(白血球三元論 trilateralism)<sup>113)</sup>。これに対して、Pappenheim & Ferrata (1911)は種々の血球がすべてひとつの細胞から派生すると言う造血幹細胞説を提唱し(血球発生単元論 unitarism)<sup>104)</sup>、この学説は Maximow (1927)に引き継がれ<sup>99, 114)</sup>、今日では血球発生に関しては一元論が広く容認されるに至っている。しかし、その過程で、これらの血球発生論には、網内系学説の思想と解釈が組み込まれ、また単球の発生母地に関しても、Reschard & Schilling (1913)は脾臓での単球起源を主張し<sup>113)</sup>、その後、骨髄に加えて、リンパ節、大網乳斑などでの単球起源が注目され、単球の起源を巡る議論はより複雑化した。この辺の 20 世紀当初の血球発生論を巡る論争は Pappenheim (1913)<sup>105)</sup>、Cunningham ら(1925)<sup>115)</sup>、Maximow (1927)<sup>114)</sup>、Bloom (1933)<sup>116)</sup>らによって詳述され、Maximow (1927)<sup>114)</sup>、Bloom (1933)<sup>116)</sup>らは単球を含めて各種血球のみならず間葉系細胞のすべては未分化間葉細胞(原始細網細胞)に起源する間葉系・血球発生一元論を提唱した(極一元論 extreme unitarism)。単球系細胞の前駆細胞としては Ferrata (1908)<sup>117)</sup>、Naegeli (1923)<sup>118)</sup>、Sabin ら(1925)<sup>107,108)</sup>、Bloom (1938)<sup>116)</sup>によって単芽球 (monoblasts)が規定され、前単球 (promonocytes)は Hittmair (1922)<sup>119)</sup>によって命名、規定された。しかし、単球系細胞の系列ならびに発生母地が明確にされたのは次項で述べる Aschoff、清野の網内系の提唱以降である。

### 3 細網内皮系統(網内系)の基本理念

#### 1) Aschoff による網内系の概念の形成と提唱の沿革

Ludwig Aschoff (1866~1942)<sup>120~128)</sup>はドイツ、フライブルグ大学病理学教室の教授で、網内系の概念の提唱に止まらず、心臓の刺激伝導系における Aschoff・田原の結節の発見、胆嚢壁の Rokitsansky-Aschoff 洞、心臓リュウマチでの Aschoff 結節や Aschoff 細胞など病理学の広い分野で彼の名前を冠した用語が現在でも残されており、このことは病理学における彼の多大な貢献を物語るものである<sup>120~128)</sup>。Aschoff は 1890~1891 年にベルリンの Robert Koch 研究所で細菌学を学び、次いでデュルツブルグ大学の解剖学教室で Köhler、Stöhr 両教授のもとで組織学を修めた。その後、病理学を専攻し、1889 年ボン大学で Hugo

Ribbert 教授の下で学位を取得し、1891 年から 2 年半ストラスブルグ大学病理教室の von Recklinghausen 教授に師事し、助手を務めた。1893 年から 1903 年までの 10 年間はゲチンゲン大学病理学教室の Orth 教授の助手として病理学の研究に従事した。その間、1901～1902 年には、英国のジェンナー研究所や熱帯医学校を訪れ、パリのパスツール研究所で Metchnikoff のもとで研究を行った。1903 年に Aschoff は Felix Marchand 教授の後任としてマールブルグ大学病理学教室の教授として迎えられ、1906 年まで足掛け 4 年間在職した。マールブルグ大学在職中 Aschoff は田原 淳とともに心刺激伝導系の Aschoff・田原の結節を発見した。その後、Ernst Ziegler 教授の急死に伴い、その後任としてフライブルグ大学病理学教室に迎えられ、教授に就任した。

Aschoff の名声が高まるにつれて、世界各地から研究者が集まった。Aschoff の日本人最良はよく知られ、Aschoff の下で研究に従事した日本人研究者は病理学者を中心に実に 51 名に及んだ。Aschoff はビュルツブルグ大学、ベルリン大学、ウィーン大学からの招請にも拘らず、これらの大学からの招請をすべて辞退し、フライブルグ大学を終生彼の研究の場とし、退官後もドイツ南端のこの都市を離れることはなかった<sup>117, 118, 122～124</sup>)。Prüll (1997)<sup>126</sup>) は Aschoff について研究のみならず政治活動についても触れているが、Aschoff の研究での最盛期はフライブルグ大学での 1914 年から 1936 年までの時期で、この時期に 1916 年から勃発した世界第一次大戦に従軍した。Aschoff の晩年にはドイツは世界第二次大戦に突入したが、熱烈な愛国者であった Aschoff は敗戦による終結を知らずに 1942 年に他界した。



図 8 Ludwig Aschoff (1866～1942)。細網内皮系統(網内系)学説の提唱。網内系細胞として細網細胞、細網内皮、組織球を規定し、網内系細胞の局所組織に起源する同一起源を主張した。

(文献 1) から転載)

Aschoff は病理学を専攻し、von Recklinghausen と Orth の両教授に師事した。すでに述べた如く、von Recklinghausen は哺乳動物でマクロファージを最初に観察し、ベルリン大学病理学教室 Virchow 教授の下で助手を勤め、Orth 教授もまた Virchow の薫陶を受けた。従って、学問的な系図から見ると、Aschoff は Virchow の孫弟子に当たる。彼は細菌学や免疫学に関連しても幅の広い見識を有し、パスツール研究所での Metchnikoff のもとで研究に従事した経験と併せて、これらの経験は網内系の概念の形成における思想的背景になったと思われる。Aschoff の網内系の概念形成には清野の生体染色による組織球性細

胞系統<sup>98,129~131, 133~136</sup>)と Landau & McNee のコレステロール食飼育実験による脾装置 (Milzapparat)あるいは内皮性代謝装置 (endothelialer Stoffwechselapparat)<sup>132</sup>)に関する研究が基盤を成している。

#### a) 清野の組織球性細胞系統の提唱

清野謙次 (1885~1955)は 1909 年京都帝国大学を卒業、藤浪 鑑教授の主宰する京都大学病理学教室に入局した。彼は採取した組織を固定し、標本作製、染色すると言った従来の組織の顕微鏡標本の作製方法に飽きたらず、生きた組織を染め出し、検索することの出来る生体染色に注目し、Ribbert (1904)の研究方法に従ってリチオンカルミンを用いての生体染色の研究を開始した<sup>131</sup>)。清野は彼のリチオンカルミン染色の研究成果を携え、1912 年にフライブルグの Aschoff 教授を訪れた。当時 Aschoff の教室でも鈴木が生体染色の研究を行っていた。清野は京都大学で行った生体染色の研究でウサギの頸部に真っ赤に着色した病変を見つけ、顕微鏡下で化膿巣に多数集簇したリチオンカルミン陽性細胞を観察した。この細胞は生体染色色素を多量摂取したマクロファージであるが、清野はこの組織標本を Aschoff 教授に提示し、リチオンカルミン陽性細胞について尋ねたところ、Aschoff は清野に「君は血液学をもっとやらねばならない」と答えたと回顧録で述べている<sup>133</sup>)。これが清野と Aschoff との出会いであった。以来彼は Aschoff の下で生体染色の研究を開始し、1914 年世界第一次大戦の勃発までの 2 年 3 ヶ月の間フライブルグ大学病理学教室で研究に従事した<sup>128, 131, 133</sup>)。その間、Aschoff のもとで清野 (1913)は組織球性血液細胞の報



図 9 清野謙次 (1885~1955)。組織球性細胞系統の提唱。組織球の細網細胞、細網内皮からの局所組織起源を主張。生体染色の研究。

告を行った<sup>129</sup>)。同時に、彼はリチオンカルミンのみならずトリパン青、イサミン青、ピロール青、コラルゴルなど種々の色素の生体染色に関しても検討を行い、1914 年に単行本「生体染色 (die vitale Karminspeicherung)」を Gustav Fischer 社から出版した<sup>131</sup>)。清野は世界第一次大戦勃発直前 1913 年帰国した。

帰国後清野のもとには多くの共同研究者が集まり、生体染色の研究に参画し、研究は成熟個体の臓器、組織ばかりではなく、個体発生、さらに系統発生の分野にまで及び、研究

成果は飛躍的に発展した。彼は 2,000 種類にも及ぶ色素を検討し、その中から生体染色に有用な色素をその成果を選び出した。それら色素の大部分はトリフェニールメタンスルホン酸塩、とりわけジアゾ色素で、負に荷電し、分子量はほぼ 600~1,000 の酸性色素である。清野らの検討はさらに塩基性色素にも及んだ<sup>131, 133~135</sup>。これら色素を用いての広汎な研究成果を纏めて、清野は 1918 年第 8 回日本病理学会総会で宿題報告を担当し、その報告では血液学上リンパ性細胞ならびに骨髓性細胞に対して、初めて組織球性細胞説を提示し<sup>135</sup>、その後 1920 年に著書「生体染色の研究」で、組織球性細胞系統 (histiocytic cell system) を提唱した(表 2 参照)<sup>136</sup>。

清野はウサギにリチオンカルミンを頻回注射し、肝、脾、骨髓、リンパ節、結合織などにリチオンカルミンを取り込んだ細胞の存在を見出し、これらの細胞を組織球性細胞系統 (histiocytic cell system) として統括した。清野は遊離状の組織球 (histiocytes) と広義の網状織内皮とに大別した。網状織内皮とは、細網線維に密着した細胞群で、Aschoff の細網内皮 (reticuloendothelia) と同義語であって、網状織細胞 (Aschoff の細網細胞と同義語) と狭義の網状織内皮 (細網内皮) とから構成される。リチオンカルミン陽性細胞は円形で、細網細胞や細網内皮が円形遊離化した組織球と考えられ、さらに、細網細胞と細網内皮とを組織球の母細胞と見做され、組織芽球 (histioblasts) と呼ばれた。彼は細網細胞が血流やリンパ流に面した位置に存在すると、内皮細胞の形態を取ると解釈し、この特殊内皮を網状織内皮 (細網内皮) と呼んだ。このように、組織球性細胞系統に包括される組織球、細網内

表 2 組織球性細胞系統 (清野謙次 1918)

組織球
網状織内皮 (広義の細網内皮)
網状織細胞 (細網細胞)
網状織内皮 (狭義の細網内皮)

皮、細網細胞はリチオンカルミンを取り込み、貯蔵、蓄積する能力 (Speicherung, storage) を有し、清野はこれら細胞の示す形態学的差異を細胞が存在する環境の差異に起因すると考えた<sup>131, 134</sup>。清野は 1928 年に邦文で単行本「生体染色の研究」を出版し、その中で本系統学説を詳細に述べており、その際ドイツ語の *Speicherung* に対して邦文では「摂取」の用語を当て、その細胞を色素摂取細胞と呼んだ<sup>136</sup>。その後、清野は 1933 年に杉山との共著で「生体染色総説総論」<sup>137</sup>、1938 年に杉山、天野との共著で「Die Lehre von der Vitalfärbung」を発刊した<sup>138</sup>。これらの研究で、1920 年以降における清野門下の杉山、天野の貢献は渡辺(漸)の「血液学の歴史」<sup>100</sup> や柴田の著書「日本血液学の建設者」で詳しく述べられている<sup>128</sup>。

清野の当初 1913~1914 年代に提示した組織球性細胞に関する研究は哺乳類の生体染色

に基づいたものであったが、1918年の第8回日本病理学会総会の宿題報告では、組織球性細胞系の個体発生ならびに系統発生に関しても報告した<sup>135)</sup>。すなわち、清野は脊椎動物の血球発生を血管壁細胞も同一性状の単一細胞種から成る第一期、単一血管壁細胞から血球の発生する第二期、決定造血が惹起される第三期に区別し、哺乳類と鳥類の個体発生で、造血は卵黄囊造血に始まり、それに続いて血管発生と胎生造血が組織内に起り、肝造血、脾造血へと推移し、最後に決定造血を司る骨髓造血が出現することを述べた。第二期に原始細胞がヒスチオイド細胞 (histioid cells) とリンホイド細胞 (lymphoid cells) とへ分化し、後者からは原始赤芽球が派生する。原始細胞索の最外層からは血管外膜細胞の前駆細胞に、外層から原始内皮に、内層の細胞は血球へと分化する。原始内皮はヒスチオイド細胞と同一種の細胞で、第三期に入ると、一方では組織球性内皮に分化し、他方では一般血管内皮へと分化し、組織球性内皮は剥離して組織球性細胞になることを述べている<sup>135)</sup>。

清野は Haeckel や Metchnikoff の思考と同様に「個体発生は系統発生を繰り返す」と言う視点に立脚して、系統発生学的に鳥類、爬虫類、両生類、魚類などの脊椎動物を生体染色によって検討し、これらの動物の種々の組織に組織球性細胞の存在を実証した。組織球性細胞は分裂、増殖する一方、網状織内皮 (Aschoff の細網内皮と同義語) の剥離によっても発生することを主張した<sup>135)</sup>。これに対して、無脊椎動物では体液細胞が生体染色、超生体染色、オキシダーゼ反応、貪食能を示すが、脊椎動物での血球発生上第二期に当たり、組織球性細胞の前段階に相当する細胞であって、無脊椎動物では脊椎動物に発生する組織球性細胞は存在しないと述べている<sup>135)</sup>。

以上の事実から、清野は成熟個体にみならず個体発生学的ならびに系統発生学的にも原始細胞に起源する原始内皮、すなわちヒスチオイド細胞から組織球性内皮が分化し、組織球性内皮の剥離によって組織球性細胞が発生することを組織球性細胞系統の基本理念として提示し、組織球の局所起源を主張した。

#### **b) Landau の脾装置ないし内皮性物質代謝装置 (Milzapparat oder endothelialer Stoffwechselapparat)**

Aschoff 門下の Landau (1913)<sup>139)</sup>、Landau & McNee (1914)<sup>132)</sup> はウサギの高コレステロール食飼育実験で、肝、脾、リンパ節、骨髓、副腎などの内皮細胞がコレステロール代謝上重要な役割を演ずることに着目し、これらの内皮細胞を特殊内皮と見做し、脾装置ないし内皮性物質代謝装置の名称のもとに一つ特殊細胞系統に纏めた。これが Aschoff の網内系の提唱の端緒となった。Aschoff は 1913 年にこの特殊細胞系を細網内皮性細胞装置 (reticuloendothelialer Zellapparat) と呼んだ<sup>3)</sup>。

Anitschkow (1914)<sup>140)</sup> はロシアからの留学生で、Aschoff の下でウサギの高コレステロール食飼育実験を行い、動脈硬化症の研究に従事した。彼は動脈硬化症とコレステロールの関係を実証し研究者として動脈硬化症の研究史上その名を留めている。彼は清野とほぼ同じ時期に Aschoff のもとで研究に従事し、清野の生体染色に関する研究と Landau

らの行った高コレステロール食飼育ウサギを用いてのコレステロール代謝の研究とでそれぞれ提示された細胞群が果たして同一か否か比較、検討した。その結果、彼は生体染色色素とコレステロールの蓄積程度には臓器や細胞によって若干の差異があるものの、両細胞群は同一の細胞であることを実証した<sup>140)</sup>。こう言った研究成績を基盤に構想を練って提唱されたのが Aschoff の網内系学説である。

2) Aschoff の網内系学説とその思想

1924 年日本病理学会の招きで来日中であった Aschoff は清野の母校京都大学で特別講演を行い、上述した Landau らと清野一門の研究成果を纏めて、細網内皮系統(reticulo-endothelial system: 網内系、RES)を提唱し<sup>3, 120~124)</sup>、その詳細な内容を同年のドイツ医学雑誌、Ergibnis der inneren Medizin und Kiderheilkunde に報告した<sup>3)</sup>。この名称は Aschoff が 1913 年に使用した細網内皮性細胞装置 (reticuloendothelialer Zellapparat)を変更したもので、この学説には、清野一門の行った研究成績を広く取り込み、本系統の主要細胞は細網細胞、細網内皮、組織球から構成され、この構成は清野の考えと基本的に一致している。従って、網内系学説は Aschoff・清野の学説とも呼ばれた。

Aschoff は網内系帰属細胞の規定に当たり、間葉細胞の貯蔵する能力に着目し、この能力を Speicherung (貯えること、貯蔵、あるいは蓄積)と呼び、貯蔵能力を示す間葉細胞を表 3 の如く、強弱の程度によって弱いものから強いものへと並べ、6 グループに区別した。これらのグループの中で、彼は血管ないしリンパ管の内皮細胞 (①)、線維細胞 (②)とは貯蔵能力の微弱なことから網内系から除外した。その他の貯蔵能力の顕著な細胞群を網内系帰属細胞と定義し、それらの細胞を狭義(③~④)と広義の網内系 (③~⑥)に大別した。

表 3 網内系細胞の分類 (Aschoff 1924)	
広義 RES	① 血管ないしリンパ管の内皮。
	② 線維細胞あるいは一般結合組織細胞。
	③ 細網細胞 (脾索、リンパ節やその他のリンパ組織の皮質、髄質)。
	④ 細網内皮 (リンパ節のリンパ洞、脾洞、肝類洞内皮(Kupffer 星細胞)、 骨髓の静脈洞、副腎皮質や脳下垂体の毛細血管)。
	⑤ 組織球 (一般結合織)。
	⑥ 脾細胞 (splenocytes)、色素摂取単球 (内皮性白血球、血液組織球)。

これら網内系細胞のうち、Aschoff は ⑥の脾髄細胞と血液組織球とを細網細胞ないし細網内皮が円形遊離化した細胞と解釈し、この考えは清野と同じである。③の細網細胞と④の細網内皮はともに好銀線維(細網線維、格子状線維)に密着し、あるいは圍繞され、この点で両種細胞の起源は同一であって、両種細胞の形態の差異はそれらの細胞の存在する環境の差異に基づくものと解釈した。さらに、彼は細網細胞が血流に面し、あるいはリンパ

洞の内面を覆う位置に存在する場合、内皮細胞の形態を取り、色素貯蔵能を有する特殊内皮に変わると主張し、細網内皮 (reticuloendothelia) と命名した。組織球は通常一般結合織内に常在する他に、細網細胞や細網内皮が好銀線維から遊離し、単離状になり、円形化して、組織球に変態すると言う清野の考えをそのまま受け入れている。さらに、円形遊離化した組織球が血中に出て、色素を蓄積した単球に変わり、あるいは脾髄では脾細胞に転化することが謳われ、単球の網内系起源が主張されている。これが Aschoff の網内系の基本的理念であり、Aschoff は網内系細胞の相互関係を下記の如くに提示した(表 4 参照)。しかし、彼は細網細胞、細網内皮、組織球の 3 種の基本的な網内系帰属細胞がすべて完全に同一か否かに関しては、肝 Kupffer 細胞と脾洞の内皮細胞との異同の問題と合わせて、将来の検討に委ねた。

表 4 は網内系細胞の相互関係を示したものである。Aschoff は、清野と同様に、細網細胞と細網内皮とは円形、遊離化して、組織球に転化すると考え、組織球の前駆細胞と見做し、組織芽球あるいは定住組織球 (Orthistiozyten) と呼んだ。これに対して、組織球は遊走能を有し、組織では脾臓の脾細胞 (splenocytes) を包括し、組織球性細胞あるいは遊走組織球 (Wanderhistiozyten) と総称し、血中を流れている単球にも色素摂取の観察されることからこれを色素摂取単球 (farbstoffspeichernde Monocyten) として組み込んだ。Aschoff は

表 4 網内系細胞の相互関係 (Aschoff 1924)

細網内皮性代謝装置		あるいは	組織球性代謝装置	
細網内皮 (組織芽球)			組織球性細胞	
[狭義の網内系 (定住組織球)]			遊走組織球]	
細網細胞	→	細網内皮	→	組織球 → 脾細胞
				色素摂取単球
				(内皮性白血球、血液組織球)

細胞の本態が未解決であったが、色素摂取単球の同義語として内皮性白血球 (Endothelioleukocyten) あるいは血液組織球 (Bluthistiocyten) を附記した。この考えからはやがて網内系が単球の発生母地と見做されるという見解が生ずるに至った。

このように、Aschoff は網内系を生体染色によって色素コロイドを微粒子の形で細胞内に取り込み、貯蔵する能力の旺盛な間葉細胞として捉えた。同時に Aschoff は網内系細胞を血中の増加したコレステロールを取り込み、蓄積、貯蔵する能力を有する細胞と見做した。彼はこれらの網内系細胞の血中移行と色素貯蔵単球の組織由来を主張し、さらに網内系の血球産生や血球破壊の役割、胆汁色素の形成、鉄、脂質、蛋白質など種々の代謝過程への参画、酵素の産生分泌、免疫機構への役割、感染防御作用など多岐に亘る機能を挙げ、



さらに網内系の感染との関連、肉芽組織形成への関与、炎症における網内系の役割、網内系の系統的炎症性増殖や真の腫瘍など病理学への寄与に加え、生体内蓄積、網内系ブロック、網内系の刺激状態などについても論じている。このように、Aschoff は網内系を異物ないしコレステロールの摂取、蓄積、貯蔵能によって特徴づけられ、無刺激定常状態で種々の代謝生理機構に重要な役割を演じ、さらに病的状態における関与の重要性を指摘した。

上述した如く、Aschoff は 1913 年に用いた細網内皮性細胞装置 (retikuloendothelialer Zellapparat) を 1924 年に網内系 (retikuloendotheliales System) と呼び換えたが、網内系の名称を文献上精査すると、この用語は 1921 年に Lubarsch によってすでに使用され、マクロファージ系と網内系を同一視している<sup>141)</sup>。Aschoff もまた 1922 年に網内系の名称で、ドイツの臨床雑誌に網内系に関する短報を発表し、網内系帰属の細胞を簡単に述べているが、網内系の機能に関しては胆汁産生機構における関与を指摘するに留まった<sup>141)</sup>。同年 Eppinger も網内系の用語で報告を行ったが<sup>143)</sup>、この中で、Aschoff がすでに網内系の名称を使用していると述べている。しかし、Lubarsch(1921)<sup>141)</sup>や Eppinger (1922)<sup>143)</sup>の報告は、Aschoff の 1922 年の報告<sup>142)</sup>を含めて、何れも短報で、1924 年に提唱されているような基本理念の詳細や広汎な網内系の機能については述べられてはいない。従って、Aschoff の 1924 年の京都大学での網内系の提唱とその直後に掲載された論文<sup>3)</sup>をもって、Aschoff の網内系提唱の端緒と見做された。本邦では、Aschoff の網内系の原著の全文は渡辺(陽)によって翻訳されている<sup>3)</sup>。

Aschoff は本系統細胞の免疫機構や生体防御機構への重要性を強調し、食食を中核とする細胞の取り込みに注視しながらも、彼の思想の根底には、網内系本来の機能として種々の物質の産生、分泌や種々の物質代謝過程へのどの生理代謝機能を常時営み、臓器、組織に密着し、むしろ物質を取り込み、細胞内に貯め込む細胞群として捉えている。すなわち、Aschoff は彼の共同研究者、清野や Landau らの論文でも網内系細胞の規定に当たり、生体染色色素のみならずコレステロール代謝実験でもこれらの物質の貯蔵 (Speicherung) をもって網内系細胞のマーカーとした。Aschoff は貯蔵機能と食食作用 (phagocytosis) との関連性について論及し、その類似性を述べている。すでに述べたように、Metchnikoff (1892) の食細胞学説の提唱時食食に加えて細胞内消化機能の重要性を強調したが、Aschoff は細胞内の貯蔵機能を重視しており、両学説の背景には共通した思想が汲み取れる。しかし、Aschoff はマクロファージの他に胸腺上皮、卵黄囊上皮、肺胞上皮、肝細胞、腎上皮のどこにも食食作用の起ることを指摘し、さらに、彼は自説の網内系と Metchnikoff の食細胞系統とを比較し、彼は Ribbert を初めとする当時の主だった研究者の食食に関する見解を紹介するとともに、網内系に包括される細胞を Metchnikoff のマクロファージとは必ずしも同一の細胞群とは見做していない<sup>3)</sup>。

もう一つの Metchnikoff の食細胞学説の基本理念と相違する点は Aschoff が挙げた細網線維と網内系細胞との関連である。Aschoff は線維形成上間葉組織のシンチチウム (syncytium : 合胞体構造) を網内系細胞の分化度と考え、細網細胞と細網内皮とは好銀線維

と密接に関連し、細網構造を形成することから組織球よりも分化した細胞群と見做した。こう言った観点から、細網細胞と細網内皮とを狭義の網内系に位置づけ、彼は細網線維形成能をもって細網細胞と細網内皮との細胞群の起源的同一性を主張した。これに対して、組織球に関して Aschoff は清野の見解と同様に細網細胞や細網内皮が剥離し、円形遊離化したものが組織球であって、この過程で網内系細胞の線維形成能は低下し、そのために組織球は線維との関連を示さなくなり、組織内の固定性の組織球から遊走状組織球へと変化するに従って、線維形成能を喪失するが、移動能を獲得すると解釈した。

Aschoff は清野の研究業績を基盤にして網内系の個体発生や系統発生に関して論及し、個体発生学的には組織球性細胞はすべての脊椎動物で生後結合織ならびに造血組織に既存の間葉細胞として存在し、哺乳類では組織球性細胞はリンパ節ないし血リンパ節、脾臓、骨髄などの洞内皮細胞ならびに細網細胞から派生すると主張した。同様に肝臓でもすべての脊椎動物で肝類洞血管は組織球性内皮で縁取られ、それが Kupffer 星細胞と呼ばれ、このほか鳥類では肝類洞血管外に多数の組織球が存在し、魚類、両生類、爬虫類などでは、多量のメラニン色素を保有することを述べた。これらの下等脊椎動物では、脾臓のリンパ濾胞の発達が悪く、両生類有尾目や魚類は骨髄で細網内皮を欠如し、鳥類や哺乳類での末梢血中での組織球の出現は稀であるが、その他の動物では組織球性細胞の細網細胞ないし細網内皮由来を主張した。同時に、Aschoff は種々の温血動物での完成された網内系の状況は動物種によって極めて差異のあることを指摘した。しかしながら、これらの事実を総括すると、Aschoff は表 4 で提示された網内系細胞の相互関係を裏付ける結論に達した。

以上述べた Aschoff の網内系帰属細胞に関する解釈が本系統の基本的理念である。網内系学説に関しては後述する如く、いろいろの解釈がなされたが、1970 年代の初め頃まで多くの研究者によって受け入れられ、この学説はほぼ半世紀に亘り一世を風靡した。

### 3) 網内系学説の問題点

上述した如く、Aschoff によって体系化された網内系の概念の特色は生体内に存在する間葉細胞を生体染色によって色素を貯め込み、あるいは高コレステロール飼育でコレステロールを蓄積する能力によって象徴される機能的細胞単位として捉えたことにある。網内系に包括された細胞群の相互関係に関しては、(1) 細網細胞が円形遊離化し、組織球に変態すること、(2) 細網細胞が血流あるいはリンパ流に面する位置にあると、貪食能のある特殊内皮、すなわち、細網内皮の形態を取ること、(3) 細網内皮が剥離して、組織球に変態し、血管内やリンパ管内に遊出し、色素貯蔵性単球になることが謳われている。しかし、この学説には、その提唱時すでに解決しなければならない幾つかの問題を内包していた。それらの問題を整理すると、次の諸点が挙げられる。

まず初めに、1) Aschoff が網内系の提唱に当たり、その基本理念として挙げた細網細胞、細網内皮、組織球の網内系基本構成細胞に関する細胞起源ならびに本態の同一性の問題である。この問題に関しては、Aschoff が述べたように、彼自身がつぶさに網内系細胞の起

源が同一であることを確認した訳ではなく、この問題の検討はその後の研究者に委ねたのである。この問題は ① 細網細胞と細網内皮の異同、② 細網細胞と組織球の異同、③ 細網内皮の剥離、円形遊離化と組織球への変態過程、④ 血液組織球と血液単球の異同などの項目に分けられ、その後多くの研究者によっていろいろの観点からの検討が加えられた。

次に、2)Aschoff や清野の試みた生体染色色素の頻回注射や高コレステロール食飼育は生体に一種の刺激状態を惹起し、これらの方法によって得られた結果が無刺激正常組織における生理学的状態を反映したものか否かの疑問が残り、従って、正常組織での網内系細胞相互の関係を示しているのかと言う点であった。3) 網内系帰属細胞を規定した好銀線維、すなわち細網線維の本態的同一性と形成機序に関する二つ問題である。まず第一に、① 細網細胞と密着する細網線維と細網内皮とを裏打ちする格子状線維が果たして同一か否か?の問題である。次いで、② Aschoff は網内系提唱時、細網線維は細網細胞の原形質の合胞体構造、すなわちシンチウム内で形成されると考えたが、細網線維の形成過程と部位の究明である。4) 網内系帰属細胞の貯蔵、蓄積能と貪食能との関連の問題で、これは網内系帰属の細胞群と Metchnikoff の提示したマクロファージの異同の問題である。5) 網内系の概念からはその後 網内系の単球産生説や網内系の造血幹細胞説が提示され、さらに、網内系細胞は間葉組織の母細胞と見做され、血液細胞ばかりではなく、種々の間葉細胞へ分化することの出来る多潜能を秘めた未分化間葉細胞と解釈する極一元論が提唱されるに至ったが、網内系を巡るこれらの諸説が検討された。その他、6) Aschoff、清野が生体染色の染色性の微弱なことから除外した線維細胞と網内系細胞との関係、7) 組織球の線維形成と線維芽細胞への転化の問題、8) 個体発生学的ならびに系統発生学的に Aschoff、清野の網内系と Metchnikoff のマクロファージとの異同等が未解決の問題として残された。これらの諸問題に関しては、次項で述べる如く、多くの研究者によって追求が行われ、網内系の概念にいろいろの変革がもたらされ、遂には解体の過程を辿った。

## 4 網内系の概念の変遷と崩壊

Aschoff、清野による網内系の提唱は専ら生体染色と高コレステロール飼育実験を基盤にしたものであった。それ以後、研究方法としては超生体染色、培養法、組織細胞化学、skin window 法、カバースリップ挿入法など種々の方法が導入され、さらに 1960 年代に入ると、電子顕微鏡の導入による超微形態学的解析、走査電子顕微鏡による解析、蛍光抗体法を初めとする種々の免疫学的解析など新しい研究方法が加えられた。これらの研究方法によって新たな事実が判明し、その知見をもとに網内系の概念に関する解釈に変遷がもたらされた。やがて網内系の概念は解体の過程を辿り、それに代わるものとして van Furth らによって 1970 年に単核性食細胞系 (mononuclear phagocyte system: MPS) が提唱されるに至った。その過程で、多くの研究者によって提示された網内系に関する種々の見解のうち代表的なものについて紹介し、網内系の概念の辿った変遷の過程を解説する。これらの見